

Н.В. ДОБРОВА, Е.И. БОРИСОВА, А.Д. ДАРЕНСКАЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕГАФУРА В КОМБИНАЦИИ С ИРИНОТЕКАНОМ И ОКСАЛИПЛАТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

С целью разработки и изучения трехкомпонентного режима с пероральным фторпиримидином тегафуром (Фторафуром) для амбулаторной практики проведено исследование, в которое были включены 30 пациентов с распространенным колоректальным раком, не получавших ранее специфического лекарственного лечения. Оценены время до прогрессирования болезни (ВБП), общая выживаемость (ОВ) пациентов, получавших иринотекан + оксалиплатин + Фторафур в первой линии, а также эффективность и безопасность этого режима. У 6 пациентов был применен 3-недельный режим (рис. 1), у 24 пациентов – 2-недельный режим (рис. 2) химиотерапии.

В настоящее время получены предварительные результаты. Медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП составила 8,5 мес. В I группе частичная регрессия метастазов достигнута у 3/6 пациентов, длительная стабилизация болезни ( $\geq 6$  мес.) отмечена еще у 3 больных. Лечебный эффект (частичная ремиссия + длительная стабилизация  $\geq 6$  мес.) отмечен у всех пациентов. Длительность ВБП была от 6 до 15 мес. Во II группе эффект оценен у 24 пациентов, получивших как минимум 2 курса химиотерапии. У 14/24 больных отмечен частичный ответ (ЧО), из них 4 (16,6%) пациента радикально прооперированы, у 6 пациентов отмечалась стабилизация болезни. Таким образом, контроль над болезнью достигнут у 83,33% больных во II группе. Комбинация оксалиплатина, иринотекана и фторафура была эффективной, имела приемлемый профиль токсичности, в связи с чем может быть использована у ослабленных пациентов с диссеминированной болезнью.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин, фторафур, первая линия лекарственной терапии.

N.V. DOBROVA, E.I. BORISOVA, A.D. DARENSKAYA

Blokhin National Medical Research Cancer Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

## RESULTS OF USING TEGAFUR IN COMBINATION WITH IRINOTECAN AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH ADVANCED COLORECTAL CANCER

A study that enrolled 30 patients with advanced colorectal cancer, who had not previously received any specific drug treatment, was conducted to develop and study a three-component regimen with oral fluoropyrimidine tegafur (Ftorafur) in outpatient practice. The study evaluated the time to disease progression (TDP), the overall survival (OS) of patients, who received irinotecan + oxaliplatin + Ftorafur in the first-line therapy, as well as the effectiveness and safety of this regimen. 6 patients received a 3-week chemotherapy cycle (Fig. 1), 24 patients – a 2-week chemotherapy cycle (Fig. 2).

The preliminary results of the study have been obtained. The median OS was not reached, the median TDP was 8.5 months. In Group I, there was partial regression of metastasis in 3/6 patients, and prolonged disease stabilization ( $\geq 6$  months) in 3 patients. The therapeutic effect (partial remission + long-term stabilization  $\geq 6$  months) was observed in all patients. The duration of TDP was from 6 to 15 months. In group II, the effect was evaluated in 24 patients, who received at least 2 chemotherapy cycles. 14/24 patients had a partial response (PR), of which 4 (16.6%) patients were radically operated, 6 patients elicited disease stabilization. Thus, control over the disease was achieved in 83.33% of patients in Group II. Oxaliplatin combined with irinotecan and fluorafur was effective, had an acceptable toxicity profile, and therefore, can be used in debilitated patients with disseminated disease.

**Keywords:** colorectal cancer, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin, ftorafur, first-line therapy.

В последние десятилетия прослеживается тенденция к росту заболеваемости колоректальным раком (КРР) в развитых странах. В России среди больных с впервые установленным диагнозом КРР удельный вес пациентов с IV стадией заболевания составляет 23,7–27,6%. В различные сроки после радикального удаления первичной опухоли (ПО) метастазы выявляются почти у 50% больных [1–3]. Таким образом, в проведении лекарственного лечения по поводу метастазов нуждается большая часть больных с КРР.

В последнее десятилетие благодаря новым препаратам и лечебным схемам достигнут некоторый прогресс в

лечении больных КРР [2, 4, 5]. Широко используются новые режимы лечения с включением оксалиплатина [6–10], иринотекана [11, 12], капецитабина [2, 13–16], при этом фторпиримидины остаются базой многих лечебных комбинаций. Сочетание фторпиримидинов с другими цитостатиками и таргетными препаратами позволяет значительно усилить эффективность лечебных схем.

Проведение нескольких линий терапии, добавление к цитостатикам таргетных препаратов позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных (до 20–24 мес.) [17–19].

Трехкомпонентные режимы, включающие три цитостатика, показав в различных исследованиях высокую эффективность (контроль над болезнью – до 80%), вошли в стандарты лечения метастатического КРР [20–23].

Кроме того, метаанализ 11 рандомизированных исследований, представленный Grothey et al. в 2004 г., выявил связь между ОВ и использованием всех трех активных противоопухолевых препаратов (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) (HR – 0,85, p = 0,0008) у пациентов [24]. Тем не менее часть пациентов не могла продолжить лечение после первого прогрессирования из-за тяжести общего состояния, и только половина пациентов была пролечена тремя цитостатиками.

Таким образом, применение трехкомпонентных режимов в первой линии – достаточно оправданная тактика, возможность положительно повлиять на продолжительность жизни больных, увеличить частоту объективных ответов (ЧОО) и частоту резекций. При этом высокая токсичность этих режимов не делает возможным их использование у целого ряда больных.

Исходя из вышеизложенного, мы выбрали своей целью разработку удобного для амбулаторной практики (без необходимости установки подключичного порта), хорошо переносимого и эффективного трехкомпонентного режима с пероральным оригинальным препаратом фторафур.

Фторафур® (Тегафур) – давно разработанный препарат, ставший основным компонентом таких препаратов, как Тейсуно (S-1) и UFT. Представляет собой транспортную форму 5-фтораурацил (5-ФУ). Образование активного метаболита 5-ФУ происходит именно в опухолевых клетках в больших концентрациях за счет большей концентрации в опухоли тимидинфосфорилазы (ТФ). Это определяет низкую токсичность и высокую противоопухолевую активность фторафура. Данные литературы об успешном использовании трехкомпонентных схем с препаратами на основе тегафура, собственные результаты изучения комбинаций оксалиплатин/фторафур, томудекс/фторафур вызвали интерес к изучению комбинации иринотекан/оксалиплатин/фторафур при распространенном КРР.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Целями нашего исследования были оценка ВБП, ОВ, ЧОО и изучение побочных эффектов режима оксалиплатин/иринотекан/фторафур/лейковорин при лечении диссеминированного КРР у пациентов, ранее не получавших лекарственного лечения диссеминированного КРР.

## ЛЕКАРСТВА И РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ

Были разработаны и изучены два режима применения трех препаратов.

### Режим лечения I

Иринотекан 150 мг/м<sup>2</sup> вводился в виде 90-минутной внутривенной инфузии в 1 день цикла.

Оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> вводился в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1 день цикла.

Фторафур (Тегафур) (Grindex, Латвия) использовали перорально в дозе 1,2 г (400 мг 3 р/сут) ежедневно в 1–14 дни цикла.

Лейковорин (кальций фолинат) использовали в дозе 50 мг 3 р/сут за 15–20 мин до приема тегафура ежедневно в 1–14 дни цикла.

Цикл лечения составлял 21 день.

### Режим лечения II

Иринотекан 125 мг/м<sup>2</sup> вводился в виде 90-минутной внутривенной инфузии в 1 и 15 дни цикла.

Оксалиплатин 75 мг/м<sup>2</sup> вводился в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1 и 15 дни цикла.

Фторафур (Тегафур) (Grindex, Латвия) использовали перорально в дозе 1,2 г (400 мг 3 р/сут) ежедневно в 1–14 дни цикла.

Интервал между лечением составлял 14 дней.

Лечение прекращали при прогрессировании болезни или значительной токсичности.

*Критерии включения:*

- письменное согласие больного на участие в исследовании;
- гистологически верифицированный диагноз аденокарциномы толстой или прямой кишки;
- метастазы в забрюшинные или периферические лимфоузлы, печень, легкие ± наличие ПО / рецидивной опухоли;
- измеряемые ± оцениваемые проявления болезни (очаги не менее 1 см по данным КТ со срезом 5 мм);
- больные, не получавшие ранее химиотерапии (ХТ) по поводу метастатической болезни, пациенты после адьювантной ХТ с прогрессирующей не ранее чем через 6 мес. болезнью;
- общее состояние по ВОЗ 0 – 2;
- нормальные показатели крови (лейкоциты  $\geq 4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9$ /л, гемоглобин  $\geq 8$  г/дл);
- нормальные биохимические показатели (общий билирубин  $\leq 1,5$  ВГН, АЛТ, АСТ, ЩФ  $< 2,5$  ВГН при отсутствии метастазов в печени);
- АЛТ, АСТ, ЩФ  $< 5$  ВГН при метастазах в печени, креатинин  $\leq 1,5$  ВГН или клиренс креатинина  $> 60$  мл/мин;
- возраст от 18 до 75 лет;
- предварительная лучевая терапия, если очаг в облучаемой зоне – не единственно измеряемый.

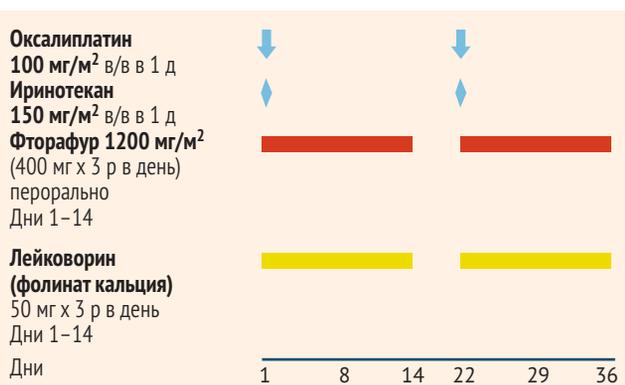
*Критерии исключения:*

- предшествующая ХТ по поводу метастазов рака ободочной и прямой кишки, прогрессирующая болезнь ранее чем через 6 мес. после адьювантной терапии;
- наличие метастазов в головной мозг (по клиническим признакам);
- серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение лечения (сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда в течение 1 года перед включением, неконтролируемая артериальная гипертония, острые инфекции, некомпенсированный сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки и др. в стадии обострения);

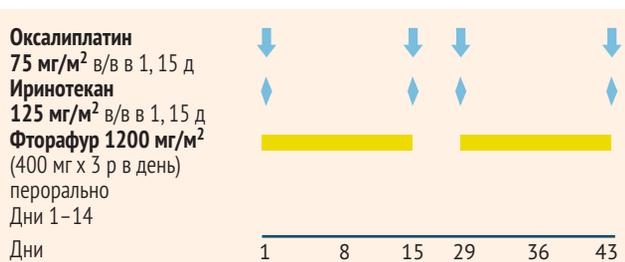
- наличие острых или активных хронических инфекций или другие состояния и заболевания, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать проведению лечения в рамках протокола;
- беременность или кормление грудью;
- признаки кишечной непроходимости;
- другие злокачественные опухоли в анамнезе, кроме адекватно пролеченного базальноклеточного рака или рака шейки матки *in situ*, хроническая диарея и/или синдром мальабсорбции;
- обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до включения в исследование.

В нашу работу были включены 30 пациентов с метастазами КРР, не получавших ранее цитостатической лекарственной терапии, у которых оценены эффективность и безопасность трехкомпонентного режима, включавшего иринотекан, оксалиплатин, фторафур. У 6 пациентов был применен 3-недельный режим (рис. 1), у 24 пациентов – 2-недельный режим (рис. 2) ХТ.

**Рисунок 1. Режим лечения (I)**



**Рисунок 2. Режим лечения (II)**



## ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Объективная оценка эффективности лечения больных мКРР проводилась в соответствии с критериями RECIST каждые 2 мес. на основании данных комплексного контрольного обследования. При возможности дополнительного контроля эффективности терапии по динамике опухолевых маркеров РЭА и СА 19,9 (в случае их исходного повышения) уровень данных маркеров оценивался каждые 1–2 курса (в зависимости от динамики заболевания). При появлении новых жалоб или усилении симптомов основного заболевания, а также

других признаков, косвенно указывающих на прогрессирование опухолевого процесса, обследование больных проводили внепланово.

Изолированное повышение уровня опухолевых маркеров РЭА и СА 19,9 (при отсутствии клинических или объективных признаков прогрессирования) как прогрессирование не расценивалось.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И МОДИФИКАЦИЯ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

Оценка степени выраженности нежелательных явлений, возникающих в процессе лекарственной терапии, осуществлялась в соответствии со стандартной шкалой токсичности NCI CTCAE, версия 4.0 (2009 г.). С целью мониторинга побочных эффектов клинический и биохимический анализы крови выполнялись еженедельно.

При развитии побочных эффектов 2 ст. (нейтропения, диарея) прием тегафура (Фторафур) прекращали досрочно. Дальнейшее лечение проводили со снижением дозы фторафура до 800 мг.

Если к началу следующего курса проявления токсичности прекращались, следующий курс проводился с использованием полной дозы оксалиплатина и сниженной дозы тегафура (Фторафур) до 800 мг. Доза иринотекана менялась.

Если к началу очередного курса проявления токсичности 2 ст. (тромбоцитопения, ладонно-подошвенный синдром) сохранялись, лечение фторафуром (тегафуром), иринотеканом и оксалиплатином откладывали на 1–2–3 нед. до прекращения проявления токсичности. Затем использовали уменьшенную дозу Фторафура 800 мг.

При первом эпизоде диареи  $\geq 3$  ст. дозу иринотекана снижали до 100 мг/м<sup>2</sup>, Фторафура – до 800 мг/сут. При повторном эпизоде диареи  $\geq 2$  ст. дозу иринотекана снижали до 80 мг/м<sup>2</sup>, Фторафура – до 800 мг/сут.

При первом эпизоде нейтропении  $\geq 3$  ст. дозу иринотекана уменьшали до 100 мг/сут, Фторафура – до 800 мг/сут. При повторном эпизоде нейтропении  $\geq 2$  ст. дозу иринотекана снижали до 80 мг/м<sup>2</sup>.

При развитии последующей токсичности (диарея, нейтропения)  $\geq 3$  ст. лечение по протоколу прекращали.

При повышении уровня печеночных ферментов (АСТ/АЛТ)  $\geq 5$  норм лечение иринотеканом и тегафуром (Фторафур) прерывали, возобновляли при снижении уровня АЛТ/АСТ до 3 норм и ниже.

При повышении уровня трансаминаз I–II ст. лечение не откладывали, дозы препаратов не изменяли.

Основным побочным явлением применения оксалиплатина является периферическая полинейропатия. Действия при развитии периферической полинейропатии описаны в *таблице 1*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Лечение первым режимом получили 6 больных с метастазами КРР. ПО была удалена у 3 больных, диагноз установлен при морфологическом анализе во всех случаях.

**Таблица 1. Действия при развитии периферической полинейропатии**

Проявления нейротоксичности	≤ 7 дней	> 7 дней	Сохраняющаяся между циклами
Холодовая дизестезия	100%	100%	100%
Парестезия или дизестезия	100%	100%	Использовать только 1 дозу оксалиплатина, тегафур (Фторафур) продолжить
Парестезия или дизестезия с болевым синдромом	100%	Использовать только 1 дозу оксалиплатина (50%)	Отменить оксалиплатин, дозу Фторафура и лейковорина оставить без изменений
Парестезия или дизестезия с функциональными нарушениями	Прекратить лечение по протоколу		

Средний возраст пациентов составил 54 года. Ко времени начала ХТ у 5 пациентов были метастазы в печень и другие органы, из них у 4 больных – множественные метастазы в печень, у 3 присутствовала ПО, у 1 пациента были метастазы в легкие и рецидивная опухоль. Метастазы больших размеров (> 4 см) отмечены у 4 больных, у 2 – метастазы в печени более 10 см.

Лечение комбинацией оксалиплатин/иринотекан/фторафур/лейковорин получили больные с неблагоприятными характеристиками прогноза, при обследовании был более чем один пораженный орган (у одного из пациентов было поражено 4 органа; у двоих – 3, у троих – 2). Характеристика пациентов I и II групп представлена в таблице 2.

**Таблица 2. Характеристика пациентов I и II групп**

Характеристики	Группа I N	Группа II N
Возраст (годы) Средний возраст	54 (29–73)	54,6 (37–74)
Пол Мужчины Женщины	3 3	9 15
Локализация Толстая кишка Прямая кишка	3 3	13 11
Синхронное выявление первичной опухоли и метастазов	5	-
Предшествующее хирургическое лечение: Паллиативная резекция Радикальная операция	5 2 1	11 2 9
Адьювантная химиотерапия	0	3
Лучевая терапия	0	2

Подробно характеристика проявлений болезни представлена в таблице 3. Лечение получали пациенты со значительным опухолевым поражением. Почти у 80% (19 из 24) пациентов опухолью и/или метастазами был поражен более чем один орган. Более чем у 33% пациентов опухолью были поражены 3 и более органа. Метастазы в печени больших размеров (≥4 см) были у 10 пациентов. Таким образом, в исследование были в основном включены пациенты с неблагоприятными с точки зрения ответа на ХТ характеристиками – с множественным поражением органов метастазами больших размеров.

**Таблица 3. Характеристика проявлений болезни у пациентов II группы (n = 24)**

Метастазы в печень + первичная опухоль	8
Метастазы в печень	2
Метастазы в печень и легкие	2
Метастазы в лимфоузлы + первичная опухоль	1
Метастазы в печень и яичник	1
Метастазы по брюшине + лимфоузлы + первичная опухоль	1
Метастазы по брюшине + яичники + печень + первичная опухоль	2
Множественные метастазы в легкие	2
Рецидив	2
Брюшина + большой сальник	1

**Результаты лечения в I группе**

Среднее число курсов ХТ – 9,8. Лечебный эффект оценен у 6 больных, получивших не менее 2 курсов лечения. Частичная регрессия метастазов достигнута у 3/6 пациентов, длительная стабилизация болезни (≥ 6 мес.) отмечена еще у 3 больных. Таким образом, значительный эффект (частичная ремиссия + длительная стабилизация ≥ 6 мес.) достигнута у всех пациентов. Длительность ВБП представлена в таблице 4.

В таблице 5 дана характеристика токсичности при применении препаратов в группе I.

**Таблица 4. Длительность времени без прогрессирования у пациентов I группы (n = 6)**

Время без прогрессирования
1 – 15 мес.
2 – 9,5 мес.
3 – 7 мес. (операция гемигепатэктомия)
4 – 6 мес. (правый отдел ободочной кишки, метастазы в печень, легкие)
5 – 6 мес. (прекратил лечение по социальным причинам)
6 – 10 мес. (прооперирован в 01.2016 г. ОВ – 34+ мес.)

Снижение дозы фторафура на 35% потребовалось у 1 больного в связи с гастроинтестинальной токсичностью (рвота II–III ст.). У 1 пациента в связи с малой поверхностью тела доза фторафура при первом назначении была снижена до 800 мг/сут. Увеличение интервала до 2 нед. было у 4 больных из-за нейтропении II и III ст. Тромбоцитопения II ст. была причиной увеличения интервала 1–2 нед. у 1 пациента.

**Таблица 5. Побочные эффекты комбинации иринотекан/оксалиплатин/фторафур/лейковорин у пациентов I группы (6 больных, 57 курсов)**

Токсичность	Число больных (%)			
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<b>Гематологическая</b>				
Нейтропения		2 (33,3)	1 (16,6)	—
Тромбоцитопения	1 (16,6)	1 (16,6)	—	—
Анемия	2 (33,3)	1(16,6)	1 (16,6)	—
<b>Негематологическая</b>				
Алопеция	3 (50)	3 (50)	—	—
Диарея	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,6)	—
Слабость	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,6)	—
Стоматит	1 (16,6)	—	—	—
Рвота	1 (16,6)	1 (16,6)	1 (16,6)	—
Тошнота	2 (33,3)	1 (16,6)	—	—
Повышение уровня трансаминаз	3 (50)	1 (16,6)	—	—
Периферическая полинейропатия	4 (66,6)	2 (33,3)	—	—
Токсичность	Число курсов (%)			
	<b>Гематологическая</b>			
Нейтропения	7 (11,8)	13 (22,0)	6 (10,1)	—
Тромбоцитопения	11 (18,6)	4 (6,7)	—	—
Анемия	26 (44,1)	4 (6,7)	1 (1,6)	—
<b>Негематологическая</b>				
Алопеция	50 (84,7)	2 (3,3)	—	—
Диарея	15 (25,4)	9 (15,2)	4 (6,7)	—
Слабость	17 (28,8)	8 (13,5)	3 (5,1)	—
Стоматит	3 (5,1)	—	—	—
Рвота	11 (18,6)	5 (8,4)	1 (1,6)	—
Тошнота	20 (33,8)	12 (20,3)	—	—
Повышение уровня трансаминаз	9 (15,2)	2 (3,3)	—	—
Периферическая полинейропатия	45 (76,2)	10 (16,9)	—	—

## Результаты лечения во II группе

Лечение режимом II проведено 24 пациентам.

В настоящее время оценен эффект у 24 пациентов, получивших как минимум 2 курса ХТ. Предварительные результаты представлены в *таблице 6*.

**Таблица 6. Результаты применения комбинации оксалиплатин/иринотекан/фторафур у пациентов II группы (режим II, n = 24)**

Эффект	Число пациентов	%
Частичная регрессия	14/24	58,3
Стабилизация болезни (≥ 6 мес.)	6/24	25
Контроль болезни (ЧР + СТ)	20/24	83,3
Прогрессирование	4/24	16,66

Оценка эффекта проведена у 24 больных, получивших от 2 до 11 курсов. У 14 (58,3%) больных отмечен ЧО на лечение. При этом 4 больным с частичной регрессией опухоли были проведены радикальные операции (удаление рецидивной опухоли и лимфоузлов; удаление ПО и лимфодиссекция; удаление метастазов в печень и ПО; торакоскопическая резекция метастазов в легких), затем адьювантная ХТ. В настоящее время 3 пациента находятся под наблюдением без признаков заболевания, у 1 пациента отмечено прогрессирование болезни в виде метастазов в легкие, ВБП – 10 мес. У 6 больных зарегистрирована стабилизация болезни со значительным снижением уровня опухолевых маркеров. У 2 пациентов прогрессирование болезни проявилось метастазами в кости через 4+ и 5 мес. лечения. При этом контроль над болезнью в печени и ПО сохранялся.

У 1 пациента с массивным опухолевым поражением, асцитом, муцинозной аденокарциномой прогрессирование отмечено после 2 курсов ХТ. У другого пациента с ПО, поражением яичников, брюшины и высоким уровнем MSI прогрессирование болезни также отмечено после 2 курсов ХТ.

Лечение продолжают 3 пациента. 3 пациента находятся под наблюдением без проявлений болезни. Медиана ВБП в этой группе составила 8,5 мес. Медиана ОВ в I и II группах не достигнута.

В *таблице 7* дана характеристика токсичности при применении препаратов в группе II.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая эффективность трехкомпонентных режимов подтверждена во многих исследованиях, сочетаясь при этом с достаточно выраженной токсичностью. Применение трехкомпонентных режимов позволяет повысить резектабельность.

В исследовании III фазы GONO сравнили в первой линии терапии 2 режима – FOLFIRI и FOLFOXIRI у 244 пациентов с мКРР. Эффективность составила 34 и 60%

# ФТОРАФУР®

Tegafur

Туморактивируемый<sup>1</sup> оригинальный  
фторпиримидин

Проверено временем  
доказано жизнью



- Фторафур® – безопасная и эффективная альтернатива длительным инфузиям 5-ФУ при предоперационной химиолучевой терапии неоперабельного РПК<sup>2,5</sup>
- Частота общего ответа при комбинации Фторафура® с Лейковорином в 2 раза выше ( $p < 0,004$ ) в сравнении с режимом Мейо при метастазах КРР<sup>4</sup>
- Фторафур® обеспечивает лучшую переносимость и качество жизни в сравнении с 5-ФУ<sup>3</sup>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Komatsu T. et al. *Clinical Cancer Research* Vol. 7, 675–681, March 2001
2. J. A. DIAZ-GONZALEZ et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 5, pp. 1378–1384, 2005.
3. Ron G.I. et al. *Anti Cancer Drugs* 1996; 7:649-654
4. M. Nogue, et al. *European Journal of Cancer* 41 (2005) 2241–2249
5. A. CALVO et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 51, No. 5, pp. 1264–1270, 2001

( $p = 0,0001$ ), контроль над болезнью – 68 и 81% соответственно [11]. Повышение эффективности повлияло и на увеличение медианы ОВ, которая достигла 22,6 мес. в группе FOLFOXIRI против 16,7 мес. в контрольной группе. При этом почти вдвое увеличилась частота нейтропении III–IV ст. (50% vs 28%) и диареи III–IV ст. (20% против 12%); периферическая полинейропатия II–III ст. (19% против 0%) также наблюдалась при тройной комбинации [25].

E. Vasile et al. изучили комбинацию капецитабина с оксалиплатином и иринотеканом (XELOXIRI), при исполь-

**Таблица 7. Побочные эффекты комбинации иринотекан/оксалиплатин/фторафур/лейковорин у пациентов II группы (режим II) (24 больных, 175 курсов)**

Токсичность	Число больных (%)			
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<b>Гематологическая</b>				
Нейтропения	8 (33,3)	5 (20,8)	3 (12,5)	1 (4,2)
Тромбоцитопения	4 (16,6)	2 (8,3)	1 (4,1)	–
Анемия	5 (20,8)	3 (12,5)	–	–
<b>Негематологическая</b>				
Алопеция	4 (16,6)	20 (83,3)	–	–
Диарея	10 (41,6)	7 (29,1)	2 (8,3)	–
Слабость	13 (54,2)	4 (16,6)	1 (4,2)	–
Стоматит	2 (8,3)	–	–	–
Рвота	4 (16,6)	–	–	–
Тошнота	14 (58,3)	3 (12,5)	1 (4,1)	1 (4,1)
Повышение уровня трансаминаз	3 (12,5)	1 (4,1)	1 (4,1)	–
Периферическая полинейропатия	14 (58,3)	8 (32,3)	–	–
Токсичность	Число курсов (%)			
	<b>Гематологическая</b>			
Нейтропения	70 (40)	37 (21,1)	11 (6,2)	6 (3,4)
Тромбоцитопения	32 (18,3)	12 (6,8)	1 (1,1)	–
Анемия	38 (21,7)	7 (4)	–	–
<b>Негематологическая</b>				
Диарея	44 (25,1)	31 (17,7)	16 (9,1)	–
Слабость	68 (38,9)	36 (20,5)	10 (5,7)	–
Стоматит	3 (1,7)	–	–	–
Рвота	11 (6,3)	6 (3,4)	2 (1,1)	–
Тошнота	41 (23,4)	22 (12,5)	4 (2,3)	2 (1,1)
Повышение уровня трансаминаз	18 (10,3)	9 (5,1)	2 (1,1)	–
Периферическая полинейропатия	81 (46,1)	14 (8,0)	–	–

зовании которой частота объективных эффектов достигла 67%. Однако у трети больных данный режим сопровождался нейтропенией и диареей III–IV ст. [26].

При использовании трехкомпонентного режима у наших пациентов контроль над болезнью составил 83,3%, ЧО – 58,3%, что сопоставимо с данными литературы. Большая часть пациентов, включенных в исследование, имела массивное и полиорганное опухолевое поражение.

По данным ряда исследований, новые комбинации ХТ с моноклональными антителами у больных с нерезектабельными метастазами КРР позволили выполнить радикальное хирургическое вмешательство у 2–12% больных [27–29].

При использовании режима оксалиплатин/иринотекан/фторафур 4 (16,6%) пациента были радикально прооперированы, 1 больному выполнена циторедуктивная операция. Полученные результаты могут быть сравнимы с достижением резектабельности опухоли при использовании таргетных препаратов.

Побочные эффекты этих режимов были менее выраженными и достаточно управляемыми. Частота нейтропении III–IV ст. была менее 10% (от числа проведенных курсов) у 16,7% пациентов, фебрильная нейтропения зарегистрирована при проведении 2 курсов. Тромбоцитопения II ст. отмечена в 6,8% случаев, III ст. – в 1,1%, у нескольких больных она послужила причиной увеличения интервала между курсами. Диарея I–II ст. была следствием 42,8% курсов, III ст. – менее 10%, диарея IV ст. не наблюдалась.

Уменьшение частоты и степени выраженности побочных эффектов изученного режима по сравнению с литературными данными можно объяснить использованием более низких доз иринотекана и оксалиплатина, при этом применение перорального приема фторафура также позволяло управлять токсичностью (при регулировании приема цитостатика), достигать высокой эффективности и сохранять качество жизни пациентов.

Полученные предварительные данные позволяют предположить, что комбинация оксалиплатина, иринотекана и фторафура является эффективной и безопасной, удобной для амбулаторного применения схемой ХТ первой линии при распространенном КРР.

## Выводы

Применение в качестве первой линии ХТ режима с включением оксалиплатина, иринотекана и фторафура оказалось эффективным. В I группе пациентов ( $n = 30$ ) ЧОО и контроль над болезнью составили 86,6%. Во II группе ( $n = 24$ ) ЧОО на лечение составила 58,3%, контроль над болезнью – 83,3%. ВБП составила 8,5 мес.

Побочные эффекты были предсказуемыми, управляемыми, не требовали госпитализаций для их коррекции, что позволяло проводить лечение амбулаторно. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. 250 с. /Kaprin AD. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Under the editorship of Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, 2015. 250 p.
- Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. Фторафур – первый пероральный фторпиримидин в терапии метастатического колоректального рака. *Современная онкология*, 2001, 3(4): 32-34. /Manzyuk LV, Perevodchikova NI, Gorbunova VA, et al. Ftorafur is the first oral fluoropyrimidine in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Sovremennaya Onkologiya*, 2001, 3 (4): 32-34.
- Семенов Н.Н. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печени. *Русский медицинский журнал*, 2002, 24: 1109-1111 /Semenov NN. Combined treatment for colorectal liver metastases. *Russkiy Medicinskiy Zhurnal*, 2002, 24: 1109-1111.
- Тюляндин С.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю. Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки. *Современная онкология*, 2010, 2: 18-24. /Tyulyandin SA, Tryakin AA, Fedyanin MYu. Chemotherapy for patients with advanced colon cancer. *Sovremennaya Onkologiya*, 2010, 2: 18-24.
- Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Бесова Н.С. и др. Современные достижения в клинической химиотерапии злокачественных опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*, 2003, 2: 15-26 /Gorbunova VA, Oryol NF, Besova NS, et al. Advances in clinical chemotherapy for malignant tumors. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*, 2003, 2: 15-26
- Доброва Н.В. Комбинация тегафура (фторафура), левоворина и оксалиплатина (TELVOX) – новый эффективный режим 1 линии химиотерапии при метастазах колоректального рака. *РМЖ*, 2011, 1: 18-24. /Dobrova NV. The combination of tegafur (ftorafura), leucovorin and oxaliplatin (TELVOX) is a new effective regimen of first-line chemotherapy for colorectal cancer metastases. *RMJ*, 2011, 1: 18-24.
- Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. Новые горизонты в применении Оксалиплатина (Элоксатина) *Фарматека*, 2004, 18: 21-25. /Lichinitser MR, Semenov NN. New prospects for using Oxaliplatin (Eloxatin) *Pharmateca*, 2004, 18: 21-25.
- Личиницер М.Р. Оксалиплатин (Элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Международный журнал медицинской практики*, 2001, 2: 69-72. /Lichinitser MR. Oxaliplatin (Eloxatin): new treatment options for patients with cancer and lymphoma. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Medicinskoy Praktiki*, 2001, 2: 69-72.
- Личиницер М.Р. Оксалиплатин (Элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой *Провизор*, 2001, 19: 39-41. /Lichinitser MR. Oxaliplatin (Eloxatin): new treatment options for patients with cancer and lymphoma *Provisor*, 2001.19: 39-41
- Семенов Н.Н. Активность оксалиплатина (Элоксатина) при платиночувствительных опухолях. *Фарматека*, 2005, 18: 63-65. /Semenov NN. Oxaliplatin (Eloxatin) activity in platinum-sensitive tumors. *Pharmateca*, 2005, 18: 63-65.
- Жукова Л.Г., Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. и др. Исследование эффективности и безопасности схемы иринотекан (иринотекан)+фторурацил+лейковорин в 1-й линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека*, 2007, 18: 84-86. /Zhukova LG, Lichinitser MR, Semenov NN, et al. A study of the efficacy and safety of iritene (irinotecan) + fluorouracil + leucovorin in the first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Pharmateca*, 2007, 18: 84-86.
- Гуторов С.Л. Иринотекан в лечении рака толстой кишки. *Русский медицинский журнал*, 2005, 13: 884-887. /Gutorov SL. Irinotecan in the treatment of colon cancer. *Russkiy Medicinskiy Zhurnal*, 2005.13: 884-887.
- Доброва Н.В. Применение кселоды в лечении метастатического колоректального рака. *Фарматека*, 2010, 17: 44-50. Dobrova NV. The use of Xeloda in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmateca*, 2010, 17: 44-50.
- Доброва Н.В. Применение кселоды в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Онкология*, 2011, 1: 41-45. /Dobrova NV. The use of Xeloda in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Onkologia*, 2011, 1: 41-45.
- Личиницер М.Р., Семенов Н.Н., Пашченко Н.В. Капецитабин (кселода) в лечении колоректального рака и рака молочной железы: новые возможности. *Фарматека*, 2002, 12: 17-20. /Lichinitser MR, Semenov NN, Paschenko NV. Capecitabine (Xeloda) in the treatment of colorectal cancer and breast cancer: new opportunities. *Pharmateca*, 2002, 12: 17-20.
- Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований *Фарматека*, 2011, 17: 20-26. /Fedyanin MYu, Tryakin AA. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal cancer and gastric cancer: an analysis of direct comparative studies *Pharmateca*, 2011, 17: 20-26.
- Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Клиническая онкология*, 2012, 1: 115-118. /Fedyanin MYu, Tryakin AA. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancer: an analysis of direct comparative studies. *Klinicheskaya Onkologiya*, 2012, 1: 115-118.
- Chau I et al. Treatment in advanced colorectal cancer: what when and how? *Br. J. Cancer*, 2009, 100(11): 1704-1719.
- Tournigand C et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(2): 229-237.
- Masi G et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann. Surg.* 2009, 249: 420-425.
- Vasile E et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 2009, 100(11): 1720-1724.
- Ychou M et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemoth. Pharmacol*, 2008, 62(2): 195-201. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1209-14.
- Falcone A et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol*, 2007, 25(13): 1670-1676.
- Vasile E et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 2009, 100(11): 1720-1724.
- Van Cutsem E et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): the influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: updated data from the CRYSTAL trial. *J. Clin. Oncol*, 2010, 281 (abstr.): 4000.
- Bokemeyer C et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(5): 663-671.
- Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Taberero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jasssem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Btasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon J-L, Rother M, Oliner KS, Wolf M, and Gansert J. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(31): 4697-4705. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Доброва Наталья Валериевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Даренская Анна Дмитриевна** – к.м.н., младший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Борисова Елена Ивановна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России